

Verfahren zur Herstellung von perkutan anwendbaren, haltbaren Extrakten aus den Samen der Rosskastanie

Patent number: DE1194529
Publication date: 1965-06-10
Inventor: DZIENGEL DR KURT
Applicant: CHEM FAB TEMPELHOF PREUSS & TE
Classification:
- international:
- european: A61K35/78; A61Q19/00; A61Q19/10
Application number: DE1961C023467 19610223
Priority number(s): DE1961C023467 19610223

Report a data error here

Abstract not available for DE1194529

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

AUSLEGESCHRIFT

1 194 529

Nummer: 1 194 529
Aktenzeichen: C 23467 IV a/30 h
Anmeldetag: 23. Februar 1961
Auslegetag: 10. Juni 1965

1

Im Samen der Roßkastanie (*Aesculus hippocastanum*) befinden sich Stoffe, von denen seit alters her bekannt ist, daß sie wertvolle technische wie auch therapeutische Eigenschaften besitzen. Sie wurden bereits in der Volksmedizin verwendet, in Salben verarbeitet, als Resorptionsvermittler für schwer resorbierbare Arzneistoffe und auch für Haarentfernungsmittel verwendet. Man hat auch diese Stoffe zu Zahnpasten, Mundwässern, Haarwuchsmitteln und Waschmitteln zugesetzt. Weiterhin hat man die wertvollen, therapeutischen Eigenschaften besonders gegen die Symptome des Komplexes der venösen Stase in Form der Tropflösung zur Einnahme per os, der Salbe, Dragées und Suppositorien verwendet.

Es bestand jedoch bisher immer noch das Problem, die Wirkstoffe in geeigneter Form an die Stelle ihrer Wirksamkeit heranzubringen. Die wäßrigen Extrakte sind besonders anfällig gegen Zersetzung durch Mikroorganismen und fermentative Vorgänge. Die Fermente befinden sich bereits im Samen neben Vorprodukten für Gerbstoffe, die bei der Verarbeitung und insbesondere Lagerung sehr störende, tiefbraune Farbstoffe geben. Bei der Herstellung von Salben unter Benutzung vorgereinigter Extrakte ist es wohl möglich, die Haltbarkeit zu erhöhen, jedoch verstopfen die Salbenbestandteile, wie Fette und Emulgatoren, die Poren der Haut und verhindern ein tieferes Eindringen der Wirkstoffe und eine überzeugende therapeutische Wirkung.

In dieser Hinsicht ist es auch von Nachteil, daß die Wirkstoffe einen schwer trennbaren Komplex von kolloidaler Natur darstellen, der in wäßriger Lösung unfähig ist, durch semipermeable Membranen hindurchzudiffundieren.

Man sah sich daher gezwungen, die Wirkstoffe dem Körper entweder per os, z. B. als Dragées, oder durch Injektion zuzuführen.

Der Injektion steht die starke hämolytische Wirkung des Saponins (*Aescin*) entgegen. Es gibt daher zahlreiche Verfahren zur Beseitigung des Saponins, z. B. durch Fällung mit Cholesterin oder Phytosterinen. Man benutzt auch die teilweise Zersetzung zu nicht mehr hämolytisch wirksamen Prosapogeninen. Ferner sind Verfahren bekannt, das *Aescin* aus geeigneten Extraktlösungen durch Einstellen eines sauren pH in reiner Form abzuschcheiden. Von diesem Verfahren hat man vor allem zur Herstellung von Trockenpräparaten Gebrauch gemacht, die kurz vor der Injektion in Lösung gebracht werden sollen. Es war auch bereits bekannt, die Extrakte von Roßkastaniensamen durch weitgehenden Wasserausschluß von störenden Begleitstoffen, z. B. Zucker-, Stärke-, Eiweiß- und Gerbstoff-

Verfahren zur Herstellung von perkutan anwendbaren, haltbaren Extrakten aus den Samen der Roßkastanie

Anmelder:

Chemische Fabrik Tempelhof Preuß & Temmler, Berlin-Tempelhof, Oberlandstr. 65

Als Erfinder benannt:

Dr. Kurt Dziengel, Berlin-Steglitz

2

komponenten, weitgehend freizuhalten. Auch von diesem Verfahren machte man bei der Herstellung von trockenen bzw. isolierten, gereinigten Saponinen Gebrauch. Transkutan tiefenwirksame, saponinhaltige Roßkastaniensamenextrakte in handelsüblicher Form sind bisher nicht bekannt. Die Erfindung stellt sich deshalb zur Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von perkutan anwendbaren, haltbaren Extrakten aus dem Samen der Roßkastanie zu schaffen, die sich zu vielseitiger Verwendung eignen.

Es wurde nun gefunden, daß man die Diffundierfähigkeit der unter Beschränkung des Wassergehalts aus Roßkastaniensamen extrahierbaren Wirkstoffe durch semipermeable Membranen, insbesondere lebende Haut, dadurch wesentlich erhöhen kann, daß als Extraktionsmittel ein Gemisch von Propylenglykol oder Glycerin oder 1,3-Butylenglykol und wasserhaltigem Äthanol oder Isopropanol, besonders ein Gemisch aus 10% Propylenglykol und 90% 70%igem Isopropanol verwendet wird. Roßkastaniensamenextrakte, die weitgehend frei von wasserlöslichen Ballaststoffen sind und derartige Flüssigkeiten enthalten, zeigen eine ganz überraschend starke, perkutane Tiefenwirkung hinsichtlich ihrer an sich bekannten Wirkungen; z. B. wird ein schnelles Verschwinden der unschönen, hautdurchschimmernden Adern (der sogenannten Besenreiser) festgestellt. Weiterhin wird eine ebenfalls kosmetisch sehr erwünschte Straffung der Haut erzielt. Ferner werden manche stark belastigenden Hautunreinheiten (z. B. *Akne vulgaris*) überraschend schnell zum Verschwinden gebracht, und auch die bekannten

therapeutischen Wirkungen werden bei äußerlicher Anwendung in ganz überraschend schneller und tiefgreifender Weise ermöglicht.

Es hat sich als sehr zweckmäßig erwiesen, bei der erfindungsgemäßen Extraktion der Roßkastanien-substanz, die nach üblichen Methoden, z.B. Entschälung und/oder Zerschneidung und/oder Trocknung und/oder Entfettung und/oder Feinvermahlung, vorbehandelt sein kann, den Wassergehalt im Extraktionsmedium derart zu beschränken, daß der Extrakt praktisch eiweiß- und gerbstofffrei bleibt.

Hierbei ist es besonders günstig, daß das Propylenglykol usw. ein außerordentlich hohes Lösungsvermögen für die in Betracht kommenden Wirkstoffe, in erster Linie das Saponin, sowie für die Flavonole und Phosphatide besitzt, jedoch die unerwünschten Begleitstoffe nur sehr wenig löst.

Die überraschende Tatsache, daß Roßkastanien-samenextrakte mit einem Gehalt an Propylenglykol, Glycerin oder 1,3-Butylenglykol eine erhöhte Diffundierbarkeit besitzen, kann man nicht nur daraus erkennen, daß eine erstaunliche transkutane, therapeutische Tiefenwirkung gefunden wird, sondern sie ist auch durch Laboratoriumsversuch festzustellen. Es ist nämlich bekannt, daß man zur Entfernung

störender freier Zucker u. dgl. die Dialyse der wäßrigen Lösungen von Roßkastanienextrakten anwenden kann (vgl. deutsche Auslegeschrift 1 034 816, Spalte 2, Zeilen 30 bis 32). Man macht hier von den kolloidalen Eigenschaften der wäßrigen Lösungen der Saponine Gebrauch. Wenn man jedoch die Dialyse unter Zusatz von Propylenglykol durchführt, findet man, daß auch Saponin dialysiert.

Daß das Propylenglykol bei seiner erfindungsgemäßen Benutzung nicht etwa nur die bekannte Funktion als Lösungsvermittler ausübt, geht aus dem nachstehenden Dialyserversuchen hervor, bei denen neben Aescin zwei in Propylenglykol gut lösliche Substanzen, nämlich Tannin und Dextrose, als Vergleichsmaterial herangezogen wurden.

Als Membran diente Dialysierschlauch aus mattem Cellophan der Firma Kalle AG mit einer Flachbreite von 26 bis 29 mm.

Es wurden jeweils 150 mg Substanz in 15 ml Wasser bzw. Propylenglykol gelöst, in den Schlauch gefüllt und 1 Stunde gegen 25 ml Wasser dialysiert, wobei die Apparatur zwecks Durchmischung alle 15 Minuten geschüttelt wurde. In der nachstehenden Tabelle sind die Gewichtsmengen an dialysierter Substanz angegeben:

	Von 150 mg Substanz, in je 15 ml Wasser gelöst, dialysierten	Von 150 mg Substanz, in je 15 ml Propylenglykol gelöst, dialysierten
Tannin		
Erster Versuch	5,5 mg	1,7 mg
Zweiter Versuch	7,3 mg	2,0 mg
Dextrose		
Erster Versuch	31,0 mg	9,1 mg
Zweiter Versuch	29,2 mg	8,9 mg
Aescin		
Erster Versuch	32 γ	72 γ
Zweiter Versuch	36 γ	72 γ

Die je 150 mg Aescin waren enthalten in 1,66 g Trockenextrakt.

Während Propylenglykol die Diffusion von Tannin und Dextrose auf ein Drittel bis ein Viertel herabsetzt, bewirkt es bei dem erfindungsgemäßen »Aescin-komplex« eine Verdoppelung der Dialysierfähigkeit.

Zur näheren Erläuterung seien einige Beispiele zur Herstellung der erfindungsgemäßen, saponinhaltigen Roßkastanienextrakte angeführt.

Beispiel I

100 g trockenes, mit CCl₄ entfettetes Roßkastanien-samenmehl wird mit 500 ml einer Mischung aus 10% Propylenglykol und 90% 70%igem Isopropanol 2 bis 4 Stunden lang im Rührwerk extrahiert und dann abgesaugt. Es werden 480 ml Filtrat mit etwa 25 g Trockensubstanz erhalten. Die Trockensubstanz enthält 12% Aescin.

Die so gewonnene, schwach gelbbraunliche Lösung läßt sich für therapeutische oder kosmetische Zwecke auf die Haut auftragen und hinterläßt nach kurzem Einreiben eine nur kurzzeitig klebrige und bald verschwindende Schicht.

Wie bereits gesagt, lassen sich an Stelle des Propylenglykols, wenn auch weniger wirksam, 1,3-Butylen-

glykol oder Glycerin verwenden, die therapeutisch verträglich sind und daher die kosmetische und therapeutische Anwendung solcher erfindungsgemäß zusammengesetzter Roßkastanienextrakte ermöglichen.

Beispiele II und III

Bei diesen Beispielen wurden je 100 g Kastanien-samenmehl aus geschälten Kastaniensamen mit einem Wassergehalt von nicht mehr als 5% im Becherglas mit dem Extraktionsmittel übergossen und unter gelegentlichem Umrühren 3 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Gemisch abgesaugt und der gewonnene Extrakt auf Trockensubstanz- und Aescingehalt untersucht. Die Untersuchung auf den in üblicher Weise in HJ-Einheiten ausgedrückten Aescingehalt wurde nach der Bütschi-Methode, jedoch mit gewaschenen Erythrocyten an Stelle des von Bütschi verwendeten, serumhaltigen Blutes bestimmt. Die bei den beiden Versuchen verwendeten Extraktionsmittel und die Ausbeutezahlen sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Die Extrakte lassen sich gemäß Beispiel I zu therapeutisch oder kosmetisch verwendbaren Lösungen usw. verarbeiten.

Extraktionsversuche von Kastaniensamenmehl (auf 100 g)

Extraktionsmittel	Extraktmenge	Trockensubstanz- gehalt	Ausbeute an Trockenextrakt mit HJ 50000
II. Äthanol (70%ig) + 10 Volumprozent Propylenglykol	450 ccm	7,1 %	30 %
III. Isopropanol (70%ig) + 10 Volumprozent Propylenglykol	324 ccm	8,0 %	28 %

Die erfindungsgemäßen, propylenglykolhaltigen Roßkastaniensamenextrakte besitzen im Gegensatz zu gleichartig hergestellten, aber propylenglykolfreien Roßkastaniensamenmehlextrakten die überraschende Eigenschaft, daß sie bei der Ultrafiltration durch Cellophanmembran einen höheren Aescingehalt im Filtrat ergeben.

Der Einfluß des Propylenglykols auf den im Extrakt vorhandenen Aescinkomplex äußert sich auch in der Beeinflussung der Reaktion zwischen Aescin und Cholesterin. Bekanntlich bilden Saponine mit Cholesterin Additionsverbindungen, die unlöslich sind und sich in Lösung schnell bilden. Setzt man jedoch der Saponinlösung Propylenglykol zu, so tritt unter sonst gleichen Bedingungen eine wesentlich verzögerte und auch geringfügigere Niederschlagsbildung auf.

Ausgedehnte dermatologische und klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß die erfindungsgemäßen propylenglykolhaltigen Roßkastaniensamenextrakte unter anderem zur Behandlung folgender kosmetischer Hautmängel und folgender Krankheiten indiziert sind:

Kosmetische Hautmängel:

Schlaffe und/oder faltige Haut,
Hautverunreinigungen, sogenannte Besenreiser,
d. h. durch die Haut rötlich oder bläulich durchscheinende Äderchen.

Dermatologische Mängel:

Ulcus cruris,
Varicosis,
chronische Thrombophlebitis mit akuten Schüben,
auf Venenschädigungen beruhende Ödeme,
traumatische Ödeme und Haematome,
Akne vulgaris,
Myogelosen,
Kniegelenkarthrosen
und weitere Störungen und Leiden des körperlichen Stütz- und Bindegewebsapparates.

In allen Fällen wird der erfindungsgemäße Extrakt nur äußerlich, z.B. in Form von Einreibungen, Packungen und sonstigen Behandlungsweisen angewendet.

Die zur Einreibung in die Haut bestimmten Lösungen werden zweckmäßig in Konzentrationen mit etwa 5% Extraktrockengehalt angesetzt, und je nach Indikation in Mengen von 2 bis 20 ccm ein oder mehrmals täglich angewendet. Auch Lösungen mit höherem Trockengehalt können verwendet werden, sind aber bei Einreibungen wegen der weniger leichten Verteilung und Dosierung auf der Haut nicht so sehr

bevorzugt. Bei Ansatz von Bädern werden geringere und bei Packungen mit Depotwirkung höhere Konzentrationen bevorzugt. Die Extrakte können auch mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden.

Konzentrationsbeschränkungen und Gefahren, die der sonst üblichen oralen und insbesondere parenteralen Anwendung von Saponinen eine Grenze setzen, werden durch die erfindungsgemäßen Extrakte praktisch vermieden. Die Unbedenklichkeit der transkutanen Anwendung des erfindungsgemäßen Roßkastaniensamenextraktes ist um so überraschender, als Saponine, wenn sie durch Injektion subkutan appliziert werden, bösartige Nekrosen erzeugen. Die Saponine sind an sich toxisch, und die Unempfindlichkeit der Haut gegen wäßrige Saponinlösungen ist nur darauf zurückzuführen, daß die Epidermis der Haut eine Schranke gegen den Durchtritt der Saponine aus wäßriger Lösung darstellt. Bei dem ungeschützten Epithel der Schleimhautzelle zeigen sich schon bei sehr geringen Konzentrationen Hautreizungen und in etwas höheren Konzentrationen starke Schäden.

Es war also nicht nur überraschend, daß durch die erfindungsgemäßen Zusätze die Hautepidermisschranke für den Saponinkomplex in so hohem Maße überwindbar gemacht werden konnte, sondern noch erstaunlicher ist die reizlose Verträglichkeit. Deshalb lag auch die Stellung der Aufgabe, hautdurchdringende Saponinextrakte herzustellen, durchaus nicht nahe.

Die therapeutische Reaktion zwischen den Substanzen des erfindungsgemäßen Roßkastaniensamenextraktes und der Haut sowie dem darunterliegenden Bindegewebe ist zur Zeit noch nicht völlig erklärbar. Wahrscheinlich dürfte aber die weiter oben geschilderte Hemmung bzw. Mäßigung der Umsetzung zwischen Saponin und Cholesterin eine Rolle spielen. Es scheint eine einschleichende Tiefenwirkung unter Vermeidung von lokalen Überhöhungen der Wirkstoffkonzentration einzutreten. Außerdem dürften zumindest die im erfindungsgemäßen Extrakt vorhandenen Phosphatide ebenfalls an den physiologischen Vorgängen beteiligt sein.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von perkutan anwendbaren, haltbaren Extrakten aus dem Samen der Roßkastanie, dadurch gekennzeichnet, daß als Extraktionsmittel ein Gemisch von Propylenglykol oder Glycerin oder 1,3-Butylenglykol und wasserhaltigem Äthanol oder Isopropanol, besonders ein Gemisch aus 10% Propylenglykol und 90% 70%igem Isopropanol verwendet wird.